

MIGREENIKOHTAUSTEN LÄÄKEHOITO TAYS:N ENSIAVUSSA 2003–2004

Johanna Pärnänen
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö
TAYS Neurologia
Helmikuu 2015

Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö
TAYS Neurologia

PÄRNÄNEN JOHANNA: MIGREENIKOHTAUSTEN LÄÄKEHOITO TAYS:N ENSIAVUSSA
2003-2004

Kirjallinen työ, 23 s.

Ohjaaja: LT, kliininen opettaja Marja-Liisa Sumelahti, neurologian erikoislääkäri

Helmikuu 2015

Avainsanat: vaikeahoitoinen migreeni, lääkintä, hoitoaika

Migreeniä esiintyy noin 10 prosentilla väestöstä. Käypä hoito –suositus ohjaa vaikean migreenikohtauksen hoidossa käyttämään triptaaneja, joiden käyttöä ensiavussa rajoittaa niiden huono teho pitkittyneessä kohtauksessa. Yhdysvaltalaisaineistossa ensiavussa suonensisäisin kipulääkkein hoidetuista migreenikohtauksista jopa 70 prosentissa kipu palaa kotiutumisen jälkeen vuorokauden sisällä.

Tarkoituksenamme oli selvittää vaikean migreenikohtauksen hoitokäytäntöjä ja niiden vaikutusta hoitoaikoihin ensiavussa. Aineistona tutkimuksessa käytimme TAYS:n ensiavussa 1.1.2003–31.12.2004 hoidettuja migreenikohtauksia, jotka saimme Pirkanmaan sairaanhoitopiirin poistoilmoitusrekisteristä. Kohtausta koskevat tiedot kerättiin sairauskertomuksesta.

Tutkimukseen hyväksyttiin 123 ensiapukäyntiä. Käytetyimmät lääkeryhmät ensiavussa olivat tulehduskipulääkettä ja hydrokortisonia sisältävä Färkkilän tippa (28 %), tulehduskipulääkkeet (24 %) sekä parasetamoli (20 %). Triptaanien käyttö ensiavussa näyttäytyi vasta kolmannella lääkintäkerralla. Opiaattien käyttö (12 %) oli triptaaneja yleisempää, vaikka niiden tehon tiedetään vastaavan tulehduskipulääkkeiden tehoa ja niiden käytön altistavan migreenin uusiutumistaipumukselle.

Potilaita hoidettiin ensiavussa keskimäärin 9,5 tuntia. Lyhimmat hoitoajat todettiin, kun ensimmäisenä lääkkeenä oli käytetty haloperidolia, triptaania tai tulehduskipulääkettä. Tehokkain migreenioireita lievittävä valmiste oli haloperidoli. Hoitoaika oli sillä lyhin 6,1 tuntia. Färkkilän tipan saaneilla hoitoaika oli pisin, joka selittyy Färkkilän tipan pitkällä tiputusajalla (6-12 tuntia). Jatkolääkinnän tarve ei näyttäytynyt vähäisempänä kuin muilla lääkkeillä hoidetuilla.

Migreenistä kärsivälle potilaalle voidaan suosittaa ensiavussa käytettäväksi triptaania, jos säryn alkamisesta on alle neljä tuntia eikä potilas ole edeltävän vuorokauden aikana ottanut kuin korkeintaan yhden annoksen triptaania. Triptaanin ja tulehduskipulääkkeen yhdistäminen lisää molempien lääkkeiden tehoa. Valmisteet voidaan annostella joko suun kautta tai parenteraalisesti. Haloperidoli on tehokas mutta käyttöön liittyy sivuvaikutuksia, jotka on huomioitava lääkehoitoa suunniteltaessa potilaskohtaisesti. Färkkilän tippa ei tutkimuksemme mukaan ole muita käytettyjä lääkehoitoja tehokkaampi ensiavussa, kun huomioidaan lisälääkityksen tarve.

SISÄLLYS

1 JOHDANTO	1
1.1 EPIDEMIOLOGIA	1
1.2 DIAGNOSTIIKKA.....	1
1.3 MIGREENIN LÄÄKEHOITO	2
1.3.1 <i>Triptaanien ja muiden migreenin kohtauslääkkeiden teho</i>	3
1.3.2 <i>Kortikosteroidit migreenin hoidossa</i>	6
1.3.3 <i>Migreenin lääkehoito ensiavussa</i>	8
1.4 TUTKIMUKSEN TARKOITUS.....	8
2 AINEISTO JA MENETELMÄT	10
3 TULOKSET	12
3.1 KOKONAISHOITOAIKA.....	13
3.2 LÄÄKINTÄKERRAT	14
3.3 JATKOLÄÄKINNÄN TARVE	15
4 POHDINTA.....	16
LÄHTEET	19

1 JOHDANTO

1.1 Epidemiologia

Kansainvälisen päänsärky-yhdistyksen (International Headache Society) asettamat ICHD-2-kriteerit (International Classification of Headache Disorders-2) täyttävää migreeniä esiintyy tutkimusten mukaan 17,3–17,6 %:lla naisista ja 5,7 %:lla miehistä [1, 2]. Tanskalaistutkimuksessa migreenin kokonaisesiintyvyyden väestössä arvioitiin olevan noin 10 % [3]. Suomessa migreenistä kärsii siis jopa yli puoli miljoonaa ihmistä.

Vuonna 2004 valmistuneessa laajassa yhdysvaltalaisessa väestötutkimuksessa, American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study, analysoitiin 162 576 yli 12-vuotiaan amerikkalaisen kokemat päänsärkyoireet ja niiden hoito. Tässä tutkimuksessa 23,5 % naisista ja 10,6 % miehistä ilmoitti kärsineensä vaikeasta päänsärystä edeltävän vuoden aikana [1]. 2–5 prosenttia väestöstä kärsii kroonisesta päänsärystä, jota esiintyy vähintään 15 päivänä kuukaudesta [4].

Naisilla migreenin esiintyvyys on kaksin- tai kolminkertainen miehiin verrattuna [1]. Sekä miehillä että naisilla esiintyvyys on korkeimmillaan 35–45-vuotiailla [5]. Lihavuuden ($BMI \geq 30$) on osoitettu olevan itsenäinen riskitekijä krooniselle päivittäiselle päänsärylle [6]. Kuukautiskierron ja migreenin yhteys on ollut jo vuosikymmenien ajan selvillä [7]. Estrogeenitason laskun kuukautiskierron luteaalivaiheessa oletetaan selittävän kuukautisiin liittyvää migreeniä ja mahdollisesti myös migreenin suurempaa esiintyvyyttä naisväestössä [7]. Myöhäisessä luteaalivaiheessa annettu seitsemän päivän estrogeenikorvaus voi joillain potilailla vähentää kuukautisiin liittyviä migreenikohtauksia [8]. Toisaalta menopaussin ohittaneiden naisten jatkuva estrogeenikorvaushoito näyttäisi lisäävän migreenikohtauksien määrää [8].

1.2 Diagnostiikka

ICHD-2 kriteerien mukaan aurattomassa migreenissä potilaalla on ollut vähintään viisi 4–72 tuntia kestänyttä päänsärkykohtausta. Lisäksi kohtauksiin on liittynyt vähintään kaksi tyypillistä piirrettä, joita ovat sykkivä särky, toispuolinen särky, kohtalainen tai kova, päivittäistä toimintaa lamaava särky sekä fyysisestä aktiivisuudesta paheneva särky. Potilaalla tulee säryn aikana esiintyä pahoinvointia, oksentelua, valonarkuutta tai ääniherkkyyttä. [9]

Aurallisessa migreenissä potilaalla on ollut vähintään kaksi kohtausta, joissa on esiintynyt kolme seuraavista piirteistä: auraoire, auran kesto yli neljä minuuttia, tai kaksi peräkkäistä auraa, auran kesto alle 60 minuuttia, auraa seurannut päänsärky alle 60 minuutissa. Muuten päänsärky on samanlaista kuin aurattomassa migreenissä. [9]

Migreenin ohella primaarisen päänsärlyn syitä ovat tensiotyyppinen ja sarjoittainen päänsärky. Sekundaarisia päänsärlyn syitä ovat aivoverenkiertohäiriöihin liittyvät päänsäryt, infektioiden aiheuttamat päänsäryt, vieroituspäänsärky ja aivopaineen nousuun liittyvä päänsärky. Näiden oirekuva eroaa migreenistä. [9]

Pitkittyvän päänsärlyn syynä voi olla migreeni, jos kohtaus kestää pidempään kuin määritelmän mukaisen 72 tuntia. Kuukautismigreenin kesto voi olla viisi vuorokautta [10]. Toistuvien ja pitkittyvien migreenikohtausten suositukset ylittävään lääkehoitoon voi liittyä lääkepäänsärkyä. Lääkepäänsärky voidaan diagnosoida jos potilaalla on päänsärkyä ainakin 15 päivänä kuukaudessa, yli kolme kuukautta jatkunut särkylääkkeiden liiallinen käyttö ja päänsärky on alkanut tai pahentunut lääkkeiden liiallisen käytön aikana. Opioidien ja triptaanien osalta liiallisena voidaan pitää käyttöä useampana kuin 10 päivänä kuukaudesta, tulehduskipulääkkeiden (NSAID:t) osalta yli 15 päivänä kuukaudesta. [11, 12]

Jos päänsärkypotilaan oirekuva sopii migreeniin ja potilaan neurologisessa statuksessa ei todeta poikkeavaa, potilas ei yleensä tarvitse pään kuvantamistutkimusta [13]. Jos päänsärky on luonteeltaan erilaista kuin aiemmissa migreenikohtauksissa, neurologisessa tutkimuksessa havaitaan poikkeavuutta tai oirekuva on muuten epätyypillinen, on päänkuvantamista syytä harkita kallonsisäisten syiden poissulkemiseksi. [9]

Huolellinen anamneesi ja status riittää useimpien päänsärkykohtausten erottamiseen. Jos potilas kärsii migreenistä, hän osaa itsekin tunnistaa tyypillisen kohtauksen. [14]

1.3 Migreenin lääkehoito

Ensimmäinen migreenin Käypä hoito –suositus julkaistiin toukokuussa 2002. Suositus on päivitetty viimeksi lokakuussa 2008 ja on parhaillaan päivitettävänä. Nykyisessä suosituksessa lievän migreenikohtauksen hoidoksi suositellaan asetyyilisalisyylihappoa tai parasetamolia joko

metoklopramidin kanssa tai ilman. Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää muita tulehduskipulääkkeitä. Vaikean migreenikohtauksen hoidoksi suositetaan triptaaneja. [9] Vaikean migreenikohtauksen hoidossa on ollut käytössä myös ergotamiini, joka on sittemmin poistunut markkinoilta. Sen teho oli tutkimuksissa osoittautunut eletriptaania ja ritsatriptaania heikommaksi ja se oli lisäksi huonommin siedetty. [15]

1.3.1 Triptaanien ja muiden migreenin kohtauslääkkeiden teho

5-hydroksitryptamiini eli serotoniini toimii keskushermostossa unta, ruumiinlämpöä, verenpainetta, kivuntuntoa ja hormonitoimintaa säätelevänä välittäjäaineena. Triptaanit ovat 5-HT₁-reseptorin agonisteja. Ne supistavat migreenikohtauksen aikana kallonsisäisiä ja -ulkoisia verisuonia, estävät inflammaatiota välittävien neuropeptidien vapautumista ja aivorungon kipua signaloivien välittäjäaineiden vapautumista. Nopeasti pitoisuushuippunsa saavuttavia triptaaneja ovat almotriptani, eletriptani, ritsatriptani, sumatriptani ja tsolmitriptani. Naratriptanin ja frovatriptanin vaikutus alkaa hitaammin ja se kestää pidempään. Triptaaneja on saatavilla käyttötarkoituksen mukaan joko tablettina, suussa sulavana tablettina, nenäsumutteena, injektio-oliuksena tai peräpuikkona. Tsolmitriptaanista ja ritsatriptaanista on suussa liukenevat tablettimuodot helpottamaan nielemistä kohtauksen aikana. Nenäsumute ja peräpuikko ovat hyviä valintoja pahoinvoivalle potilaalle. Sumatriptaanista on saatavilla injektio-oliuos, jonka vaikutus alkaa jo 10–15 minuutin kuluessa lääkkeen annostelusta. Vaikutus ohittuu kuitenkin parissa tunnissa, jolloin päänsärky voi palata osalle potilaista. Pitkittyvissä kohtauksissa voidaan käyttää hidasvaikutteisia nara- ja frovatriptania. Frovatriptanin puoliintumisaika on ryhmän pisin 25 tuntia. [16] Yhteenveto triptaanien ominaisuuksista on kerätty taulukkoon 1.

Yhteenveto triptaanien kliinisestä profiilista satunnaistetuissa, lumekontrolloiduissa tutkimuksissa (Sheftell 2000, Dowson, Cody 2002)					
Triptaani	Annos ja muoto	Tmax (h) max	T½ (h) max	BA max (%)	NNT max
Sumatriptaani	100 mg oral	2,5	2,5	14	3,3
Sumatriptaani	20 mg nasal	1,5	2,0	16	4,2
Sumatriptaani	6 mg s.c.	0,5	2,0	96	2,3
Naratriptaani	2,5 mg oral	4,0	6,0	74	6,3
Tsolmitriptaani	5 mg nasal	2,0	3,0	40	2,5
Tsolmitriptaani	2,5 mg oral (suussa hajoava)	5,0	3,0	40	2,4
Ritsatriptaani	10 mg oral (suussa hajoava)	2,5	3,0	45	2,2
Almotriptaani	12,5 mg oral	3,8	3,7	70	3,4
Eletriptaani	40 mg oral	1,5	5,5	50	2,4
Frovatriptaani	2,5 mg oral	4,0	25,0	30	11,1

Taulukko 1 Yhteenveto triptaanien farmakologisista ominaisuuksista (tiedot Pharmaca Fennicasta).

Laajassa vuonna 2011 julkaistussa katsausartikkelissa triptaanilla hoidetuista migreenipotilaista kahden tunnin seurannassa kivuttomia oli 31–74 % [17]. Kipu helpottui kahden tunnin seurannassa 27–93 %:lla [17]. Triptaania saaneista migreeni oli uusiutunut ensiavusta poistumisen jälkeen 14–40 %:lla [18]. Subkutaanisen sumatriptaanin annon viivästyessä neljä tuntia kivun alusta yhtäkään potilasta ei saatu kahden tunnin aikana sumatriptaanilla kivuttomaksi [19]. Samassa tutkimuksessa parenteraalista tulehduskipulääkettä (NSAID) saaneista kivuttomia oli tunnin kohdalla 64 %. Migreenin varhaisessa vaiheessa otettu triptaani on todettu tehokkaammaksi kuin otettaessa se keskikovan tai kovan kivun aikana [20].

Tulehduskipulääkkeistä (NSAID) ensiapukäytössä tutkituin on ketorolaakki. Tulehduskipulääkkeet ovat tyypillisesti hyvin siedettyjä ja siksi paljon käytettyjä, ja niillä on tehoa migreenikohtauksen myöhäisessäkin vaiheessa annosteltuna. Tulehduskipulääkkeillä hoidettujen migreenipotilaiden päänsärky uusiutui 24–72 tunnin kuluessa ensiavusta kotiutumisen jälkeen kuitenkin jopa yli 50 prosentilla. [21] Eri tulehduskipulääkkeiden välillä ei ole havaittu selkeää tehoeroa migreenin hoidossa [21]. Parenteraalinen annostelu nopeuttaa kuitenkin vaikutuksen alkamista. Tulehduskipulääkkeen yhdistäminen triptaaniin parantaa lääkityksen tehoa verrattuna kumpaankin lääkkeeseen yksinään [22].

Suomessa käytetään vaikeahoitoiseen migreeniin niin sanottua Färkkilän tippaa, jossa 100–200 mg indometasiinia ja 400 mg hydrokortisonia yhdistetään 1000 ml glukoosipitoista keittosuolaliuosta [23]. Liuos infusoidaan 6-12 tunnin aikana indometasiinin pitoisuudesta riippuen. Färkkilän tippaa käytetään pitkittyneen yli 72 tuntia kestäneen migreenikohtauksen katkaisuun. Indometasiini valittiin tippaan, koska jotkin harvinaiset trigeminaaliset autonomiset päänsäryt reagoivat vain indometasiiniin [23]. Färkkilän tipan sisältämällä hydrokortisonilla pyritään ehkäisemään päänsäryn uusiutumista kotiutumisen jälkeen. Tästä lääkeyhdistelmästä on käytössä useita erilaisia variaatioita, jotka vaihtelevat sairaalakohtaisesti.

Parenteraalisten valmisteiden tehoa on selvitetty muutamissa tutkimuksissa. Parenteraalisista valmisteista neurolepti (proklooriperatsiini, klooripromatsiini, haloperidoli, droperidoli, metotrimepratsiini ja olantsapiini) ja dihydroergotamiini yhdistettynä metoklopramidiin ovat tehokkaimpia lääkkeitä vaikean migreenikohtauksen hoidossa [24]. Tämä yhdistelmä ei ole kuitenkaan käytössä Suomessa. Tutkimuksissa kipu väheni niillä keskimäärin 40 mm VAS-asteikolla [24]. Metoklopramidimonoterapia, tulehduskipulääkkeet ja opioidit olivat seuraavaksi tehokkaimmat (VAS laskua keskimäärin 24 mm) [24]. Dihydroergotamiinimonoterapia, triptaanit ja jotkin harvemmin käytettävät lääkeaineet laskivat kipua VAS-asteikolla mitattuna 12–16 mm [24]. Toisessa katsausartikkelissa haloperidolilla saavutettiin kivunlievitys 80 %:lle potilaista mutta joka toinen sai haittavaikutuksena akatisiaa [25]. Haloperidolin ja droperidolin ehkä pelätyimpänä haittavaikutuksena pidetään QT-ajan pitenemistä ja siitä aiheutuvia mahdollisesti hengenvaarallisia rytmihäiriöitä, jotka rajoittavat niiden laajaa käyttöä. Neuroleptien vaikutusmekanismi migreenissä perustuu dopamiini-reseptoreiden (D2) inhibitioon, joka estää aivoverisuonten dilatoitumista [16]. Neuroleptit toimivat lisäksi tehokkaina pahoinvointilääkkeinä ja saattavat tehostaa kipulääkkeiden vaikutusta [16].

Magnesiumin vaikutus migreenin hoidossa perustuu todennäköisesti ainakin osittain typpioksidin tuotannon estoon. Magnesium vaikuttaa verisuonten tonukseen ja estää hermosolujen toiminnan vaimenemista rotilla. Magnesium tehoaa ilmeisesti paremmin auralliseen migreeniin. Se vähentää ääni- ja valoarkuutta. Teho on huono pitkittyneessä päänsäryssä (kesto yli 24 tuntia) mutta se vaikuttaa olevan plaseboa tehokkaampi. Tutkimukset ovat kuitenkin toistaiseksi ristiriitaisia eikä magnesium ole käytössä Suomessa. [17]

1.3.2 Kortikosteroidit migreenin hoidossa

Pitkittyvän, vaikeahoitoisen migreenikohtauksen katkaisemiseen käytetään kortikosteroideja. Niiden on anti-inflammatorisen vaikutuksensa ansiosta ajateltu ehkäisevän migreenin uusiutumista kohtauksen hoidon jälkeen. Kliinisessä käytössä on synteettisiä steroideja, joiden vaikutus on useimmiten ihmisen omaa steroidihormonia, kortisolia tehokkaampi. Lyhytvaikutteisia kortikosteroideja ovat prednisoloni, prednisoni ja metyyliprednisoloni. Deksametasoni ja beetametasoni ovat pitkävaikutteisia. [16]

Kortikosteroidien käyttö migreenikohtauksen hoidossa perustuu kohtauksen aikana aktivoituvien inflammatoristen signaalikaskadien estoon. Migreenin aikana aivoissa sijaitsevan trigeminustumakkeen hermosolut aktivoituvat [26]. Trigeminiussolujen aktivoitumisen taustalla on epäilty neurogeenistä inflammaatiota, jota kortikosteroidien on arveltu hillitsevän. Eläinmallein onkin osoitettu metyyliprednisolonin vähentävän inflammatoristen välittäjäaineiden, kuten matriksin metalloproteiinaasi-9:n (MMP-9) aktiivisuutta [27].

Kortikosteroidien käytöstä migreenin hoidossa on julkaistu joitakin laadukkaita, satunnaistettuja ja lumekontrolloituja tutkimuksia. Lääkeaineena on useimmiten käytetty deksametasonia. Deksametasoni annetaan muun tavanomaiseen tapaan annetun lääkehoidon yhteydessä joko suun kautta tai parenteraalisesti. Annos vaihteli välillä 8–24 mg eri tutkimuksissa. 2008 julkaistussa artikkelissa tutkittiin deksametasonin vaikutusta päänsäryn uusiutumiseen kolmen ja 30 päivän kuluttua hoidosta [28]. Deksametasonia annettiin 24 mg suonensisäisesti muun lääkehoidon yhteydessä. Päänsäryn uusiutumisessa ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa deksametasoni- ja plaseboryhmän välillä. Deksametasonin käyttö ei myöskään lievittänyt päänsärkyä tilastollisesti merkitsevästi: 47,3 % deksametasonia saaneista koki päänsäryn lievittyneen ensiavussa, kun plaseboryhmässä 35,7 % koki helpotusta ($p=0.31$).

2008 julkaistiin vertailu, jossa migreenipotilaat saivat ennen kotiutumistaan 8 mg deksametasonia suun kautta annosteltuna tai plaseboa [29]. 72 tunnin kuluessa hoidon alusta 22 %:lla deksametasoniryhmässä ja 32 %:lla lumeryhmässä migreeni oli uusiutunut. Ero ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä. 2007 julkaistussa tutkimuksessa verrattiin deksametasonia 10 mg suonensisäisesti lumelääkkeeseen [30]. Deksametasoni oli mahdollisesti hyödyllinen yli 72 tuntia jatkuneessa päänsäryssä [30]. Deksametasoniryhmässä kivuttomuus säilyi hoidon jälkeen 38 %:lla,

kun plaseboryhmässä se säilyi vain 13 %:lla ($p=0,06$). Alle 72 tuntia kestäneessä päänsäryssä deksametasonilla ei havaittu tilastollisesti merkitsevää etua päänsäryn uusiutumisen estossa.

Tutkimuksessa vuodelta 2006 verrattiin deksametasonia 10 mg suonensisäisesti annosteltuna tai prednisolonia 40 mg suun kautta annosteltuna lumelääkkeeseen [31]. Tutkimukseen osallistui 173 potilasta. Steroideja saaneista 22 % kärsi uusiutuvasta päänsärystä, kun taas lumetta saaneista siitä kärsi 32 % potilaista. Tulos ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Varhaisemmassa tutkimuksessa vuodelta 1999 todettiin kuitenkin deksametasonin ehkäisevän päänsäryn uusiutumista ensiavusta lähdön jälkeen [32].

Hiljattain julkaistussa meta-analyysissä, jossa oli mukana kahdeksan korkeatasoista kliinistä tutkimusta, todettiin steroidien vähentävän keskivaikean ja vaikean migreenikohtauksen uusiutumista 24–72 tunnin seurannassa [33]. Keskivaikeat ja vaikeat uusiutumiset vähenivät steroidiryhmässä 29 %, kun steroidi annettiin osana muuta tavanomaista hoitoa. Tehokkaimmaksi steroidiksi osoittautui deksametasoni. Vuonna 2008 julkaistussa meta-analyysissä, jossa mukana oli seitsemän deksametasonilla suoritettua tutkimusta, todettiin deksametasonin vähentävän merkitsevästi keskivaikean ja vaikean päänsäryn uusiutumista 24–72 tunnin seurannassa [34]. Deksametasonia annettiin 8–24 mg suonensisäisesti ja yhdessä tutkimuksessa 8 mg suun kautta. NNT oli tutkimuksessa 10. Samansuuntaiseen tulokseen päädyttiin toisessakin meta-analyysissä [35]. Siinä mukana olleissa tutkimuksissa deksametasoni annosteltiin suonensisäisesti. Deksametasonin käyttö migreenipotilailla vähensi migreenin uusiutumista 72 tunnin seurannassa ja NNT oli yhdeksän. Sen sijaan migreenipäänsäryn lievittämiseen ensiavussa deksametasoni ei ollut tehokas [35].

Tutkimustulosten perusteella deksametasonia voi siis suositella käytettäväksi vaikean ja keskivaikean migreenin uusiutumisen estossa. Deksametasoni näyttäisi olevan tehokkain pitkittyneessä kohtauksessa. Se ei kuitenkaan lievitä migreenikohtauksen aikaista kipua.

Suomessa käytetään indometasiinia ja hydrokortisonia sisältävää niin kutsuttua Färkkilän tippaa, jossa on 400 mg hydrokortisonia [23]. Hydrokortisonin käytöstä migreenin hoidossa ei ole vielä riittävästi tutkimusnäyttöä.

1.3.3 Migreenin lääkehoito ensiavussa

Ensiapuun päätyvä migreenipotilas on yleensä yrittänyt lääkittää päänsärkyään jo kotona tulehduskipulääkkeillä tai triptaaneilla [36]. Tämä näkyy akuuttihoitossa; kanadalaisessa tutkimuksessa ensiavun lääkäreistä 66 % ei antaisi migreenipotilaalleen triptaaneja [36]. Lisäksi samassa tutkimuksessa 40 % ensiapulääkäreistä ei ollut koskaan kirjoittanut migreenipotilaalleen triptaanireseptiä. Tulehduskipulääkkeet ja opiaatit olivat triptaaneja useammin käytössä.

Käypä hoito –suositus vuodelta 2008 ei ota kantaa vaikean, pitkittyneen migreenikohtauksen hoitoon, kun triptaaneista ei saada toivottua hyötyä [9]. Tällaisen potilaan hoitoon on muodostunut kliiniseen kokemukseen perustuvia käytäntöjä, joiden tehokkuudesta ei ole tutkimusnäyttöä. Esimerkiksi kanadalaisessa viisi sairaalaa käsittäneessä migreenin ensihoitoa selvittäneessä tutkimuksessa 59,6 % migreenipotilaista sai ensilinjan lääkkeenä opiaatin, vaikka opiaattien käytön tiedetään lisäävän migreenin uusiutumistaipumusta [37]. Myös hoitokäytännöt vaihtelivat huomattavasti sairaaloiden välillä ja yhdessä tutkimussairaaloista 78 % päänsärkypotilaista sai ensilinjassa opiaatin [37].

Yhtenä migreenihoidon haasteena voidaan pitää migreenikohtauksen suurta uusiutumistaipumusta. Yhdysvaltalaisessa sairaalassa suonensisäisin kipulääkkein hoidetuista potilaista, 70 %:lla päänsärky palasi kotiutumisen jälkeen, vaikka he olivat olleet kotiutuessaan kivuttomia [38]. Näistä 50 %:lla kipu oli keskivaikea tai vaikea. Kuitenkin erään tutkimuksen mukaan sairaalan ensiavussa hoidetuista migreenipotilaista vain 20–25 %:lle oli kirjoitettu jokin migreenilääke [39]. Ensiavussa hoidettujen migreenipotilaiden hyvään hoitoon kuuluu ohjaaminen omalääkärille kohtauslääkinnän tarkastusta ja estohoidon aloituksen harkintaa varten. Jos herää epäily lääkepäänsärystä, on potilas ohjattava tarvittaessa jatkohoitoon tavoitteena lääkevieroitus. [9]

1.4 Tutkimuksen tarkoitus

Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää vaikean, hoitoon reagoimattoman migreenin lääkehoitokäytäntöjä Tampereen yliopistollisen keskussairaalan ensiavussa 1.1.2003–31.12.2004 välisenä aikana retrospektiivisesti. Selvitimme potilaan saaman ensimmäisen lääkevalmisteen vaikutusta potilaan kokonaishoitoaikaan ensiavussa. Lääkehoidon valinnalla oletetaan olevan vaikutusta sen tehoon, mikä näkyy lyhyempänä hoitoaikana ja muun lääkitystarpeen vähenemisenä.

Erityisenä kiinnostuksen kohteena oli kortikosteroidien käyttö migreenipotilailla ja niiden vaikutus jatkolääkinnän tarpeeseen. Tarkoituksena oli seurata kuinka tuolloin voimassa ollut Käypä hoito –suositus (2002) näkyi migreenipotilaiden hoidossa.

2 AINEISTO JA MENETELMÄT

Aineistona tutkimuksessa käytettiin Tampereen yliopistollisen sairaalan ensiavussa aikavälillä 1.1.2003–31.12.2004 hoidettuja migreenikohtauksia. Aineisto kerättiin Pirkanmaan sairaanhoitopiirin poistoilmoitusrekisteristä ICD-10 diagnoosikoodeilla G43.0# esioireeton migreeni, G43.1# esioireinen migreeni, G43.2# migreenin sarjakohtaus, G43.3# komplisoitunut migreeni, G43.8# muu migreeni, G43.9# määrittämätön migreeni.

Sisäänottokriteerinä oli ensiavussa hoidettu migreenikohtaus. Migreenin diagnoosi hyväksyttiin joko esitietona, lääkärin asettamana tai sairauskertomustietojen perusteella, kun päänsäryn esitiedot täyttivät ICHD-2 mukaiset migreenin diagnostiset kriteerit [12]. Retrospektiivinen aineistonkeruu ei edellyttänyt eettisen toimikunnan käsittelyä. Varsinainen aineisto kerättiin Tampereen yliopistollisen sairaalan sairauskertomusjärjestelmästä ja tiedot tallennettiin Excel-tiedostoon ilman henkilötunnisteita.

Sairauskertomusjärjestelmän tiedoista kirjattiin potilaiden ensiapuun tulo- ja lähtöaika, joiden perusteella laskettiin kohtauksien hoitoaika. Sairauskertomuksesta kerättiin lisäksi jokaisesta hoidetusta kohtauksesta potilaan sukupuoli, ikä, kivun voimakkuus VAS-asteikolla ensiapuun tullessa, migreenidiagnoosi, kotona tai terveyskeskuksessa annettu lääkehoito ja käytössä olleet estolääkitykset.

Ensiavussa annetut lääkeaineet taulukoitiin antoaikoineen ja -reitteineen. Ne ryhmiteltiin vaikuttavan aineen mukaan: tulehduskipulääkkeet, parasetamoli, opiaatit, triptaanit ja haloperidoli. Indometasiinia ja hydrokortisonia sisältävä Färkkilän tippa käsiteltiin omana lääkeryhmänään. Muutoin suun kautta tai parenteraalisesti annosteltuja lääkkeitä ei analysoitu erikseen.

Ensiavussa annettu lääkitys luokiteltiin lääkintäkerroiksi. Ensimmäinen potilaan saama lääke oli ensimmäinen lääkintäkerta. Kahden lääkintäkerran välillä tuli kulua aikaa vähintään 20 minuuttia. Oirelääkitykset, kuten pahoinvointilääkkeet ja rauhoittavat lääkkeet, eivät sisältyneet lääkintäkertoihin.

Sairauskertomuksista tiedot kerättiin Excel-taulukkoon, jossa se luokiteltiin edellä olevan mukaisesti. Tilastolliset analyysit tehtiin SPSS 20.0 –tilasto-ohjelmalla. Ensimmäisen lääkevalmisteryhmän

vaikutusta kohtauksen jatkolääkinnän tarpeeseen selvitettiin vertaamalla Färkkilän tipalla ensimmäisellä lääkintäkerralla hoidetun kohtauksen jatkolääkintää pelkällä tulehduskipulääkkeellä, parasetamolilla tai triptaanilla hoidettuihin. Hoito katsottiin loppuneeksi, jos ensimmäisen lääkintäkerran jälkeen ei annosteltu muita lääkkeitä. Pahoinvointilääkkeitä tai rauhoittavia lääkkeitä ei huomioitu. Vertailu suoritettiin ristiintaulukoimalla ja tulosta testattiin Chi-square-testillä.

3 TULOKSET

Poistorekisteristä löytyi 229 ensiapukäyntiä haetuilla diagnooseilla aikavälillä 1.1.2003–31.12.2004. Migreenikohtauksen ICHD-2:n mukaiset diagnostiset kriteerit täyttyivät 174 käyntikerralla eli 76,0 % käyntikerroista. 51 käyntiä jouduttiin sulkemaan pois tutkimuksesta puuttuvien tietojen, kuten puuttuvan tulo-, lähtö- tai lääkkeenantoajan vuoksi. Lopullisessa analyysissä oli 123 käyntikertaa eli 53,7 % kaikista käynneistä.

107 käyntikerralla potilaana oli nainen ja 16 käyntikerralla mies. Potilaiden keskimääräinen ikä oli 37,6 vuotta.

Migreenikohtauksen hoidossa käytetyimmät lääkeryhmät olivat tulehduskipulääkkeet (NSAID) ja parenteraalista tulehduskipulääkettä sisältävä Färkkilän tippa (taulukko 2). Ensimmäisellä lääkintäkerralla käytettiin eniten tulehduskipulääkkeitä, Färkkilän tippaa ja parasetamolia. Opiaattien käyttö ensimmäisellä lääkintäkerralla oli myös yleistä. Triptaaneja käytettiin ensimmäisellä lääkintäkerralla yhtä usein kuin haloperidolia. Toiseen lääkintäkertaan päädyttiin yli 40 %:ssa kohtauksista. Toisella lääkintäkerralla tulehduskipulääkkeet kasvattivat entisestään osuuttaan. Myös Färkkilän tipan käyttö pysyi suurena. Parasetamolin käyttö väheni, kun taas opiaatit ja haloperidoli kasvattivat osuuksiaan. Triptaanien käyttö näyttäytyi vasta kolmannella lääkintäkerralla. Kolmas lääkintäkerta kasvatti edelleen opiaattien osuutta. Neljännellä lääkintäkerralla käytettiin vain Färkkilän tippaa, parasetamolia ja opiaatteja.

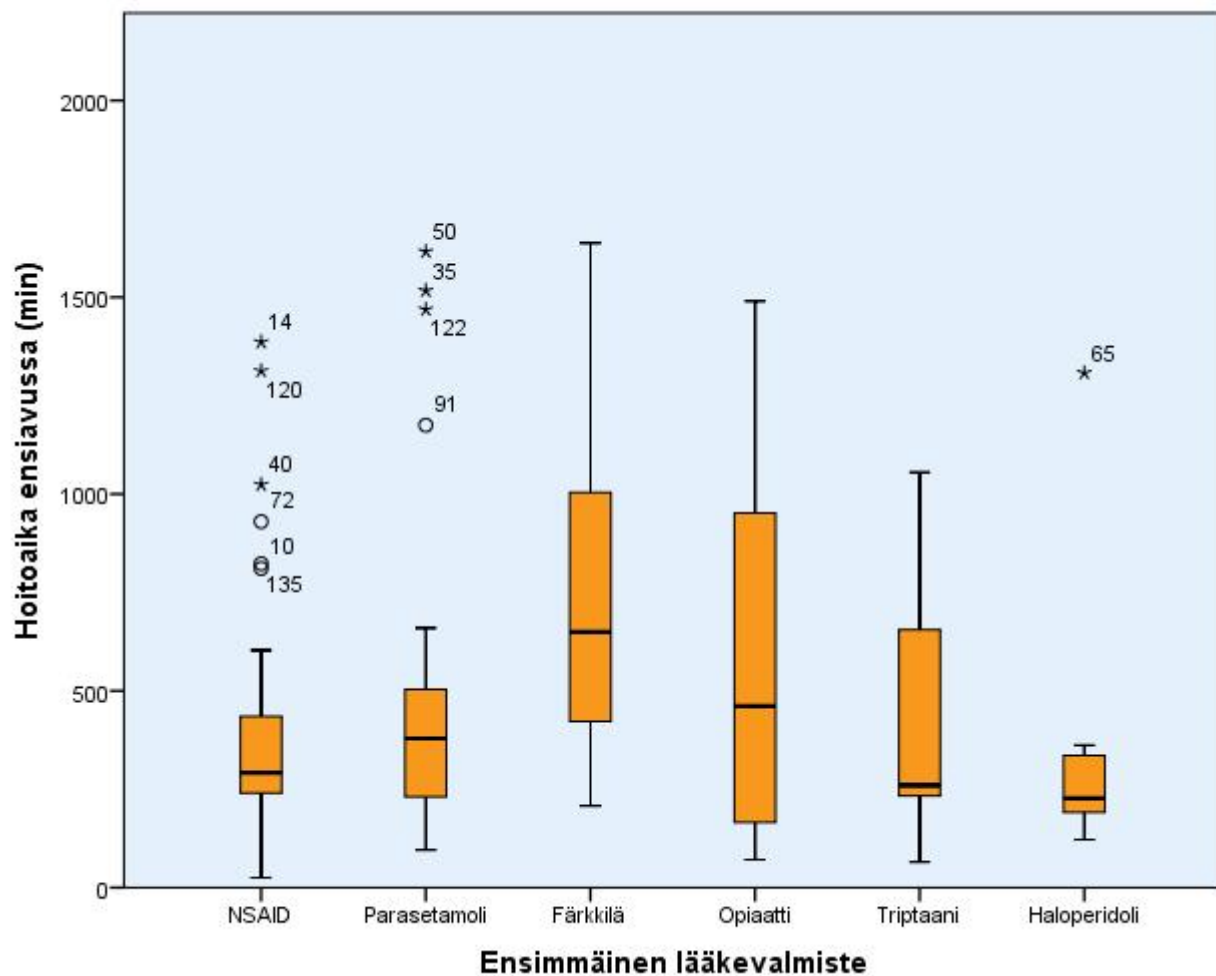
Käytetyt lääkeryhmät lääkintäkerroittain

	<u>NSAID</u>		<u>Färkkilä</u>		<u>Parasetamoli</u>		<u>Opiaatti</u>		<u>Haloperidoli</u>		<u>Triptaanit</u>		KAIKKI	%
	<u>N</u>	<u>%</u>	<u>N</u>	<u>%</u>	<u>N</u>	<u>%</u>	<u>N</u>	<u>%</u>	<u>N</u>	<u>%</u>	<u>N</u>	<u>%</u>		
Lääkintäkerta 1	29	24	35	28	25	20	15	12	10	8	9	7	123	100
Lääkintäkerta 2	19	38	9	18	5	10	8	16	6	12	3	6	50	40,7
Lääkintäkerta 3	2	13	3	19	2	13	3	19	2	13	4	25	16	13
Lääkintäkerta 4			2	40	1	20	2	40					5	4,1
KAIKKI	50		49		33		28		18		16		194	

Taulukko 2 Kohtauksen hoidossa käytetyt lääkeryhmät lääkintäkerroittain.

3.1 Kokonaishoitoaika

Kohtauksen hoitoaika vaihteli 25 minuutista 2320 minuuttiin (38,7 tuntia). Keskimääräinen kohtauksen hoitoaika oli 577 minuuttia (9,6 tuntia). Färkkilän tipan ensimmäisenä valmisteena saaneet viipyivät ensiavussa kauimmin (kuva 1). Färkkilän tipalla hoidettujen kohtausten keskimääräinen hoitoaika oli 785 minuuttia (13,1 tuntia). Myös parasetamolia ensimmäisenä lääkkeenä saaneet viipyivät ensiavussa keskimääräistä kauemmin, 582 minuuttia (9,7 tuntia). Opiaatilla lääkityt olivat ensiavussa lähes yhtä pitkään, 543 minuuttia (9,1 tuntia). Triptaanilla hoidetut kotiutettiin keskimäärin 432 minuuttia (7,2 tuntia) ensiapuun saapumisen jälkeen. NSAID:ta saaneet kotiutuivat yhtä nopeasti, 431 minuutissa (7,2 tuntia). Lyhin hoitoaika ensiavussa saavutettiin haloperidolia ensimmäisenä lääkkeenä saaneilla. Haloperidolilla hoitoaika oli keskimäärin 366 minuuttia (6,1 tuntia). Kaikkien kohtausten keskimääräistä hoitoaikaa nosti Färkkilän tipan pitkä tiputusaika, joka on suositusten mukaan 6-12 tuntia. Jos Färkkilän tipalla hoidetut kohtaukset jätetään huomioimatta, keskimääräiseksi hoitoajaksi ensiavussa tulee 481 minuuttia (8,0 tuntia). Näin ollen hoitoaikaa ensiavussa lyhensi, jos ensimmäiseksi lääkkeeksi valittiin triptaani, NSAID tai haloperidoli.



Kuva 1 Kohtauksen kokonaishoitoaika ensiavussa ensimmäisen lääkkeen mukaan.

3.2 Lääkintäkerrat

Lähes 60 prosentissa käyntikerroista migreenikohtaus hoidettiin yhdellä lääkintäkerralla ennen kotiutumista (taulukko 3). 29 %:ssa käyntikerroista tarvittiin kaksi lääkintäkertaa. Enimmillään migreenikohtaus hoidettiin neljällä eri lääkintäkerralla. Jos huomioidaan kaikki samalla käyntikerralla annetut lääkkeet, myös oirelääkkeet, enimmillään yhdellä käyntikerralla annettiin yhdeksää eri lääkeainetta. Ensimmäisen lääkkeen saaminen ensiapuun saapumisen jälkeen kesti keskimäärin 91 minuuttia (4–333 minuuttia). Toinen lääkintäkerta alkoi keskimäärin 3,5 tuntia ensiapuun saapumisen jälkeen.

Lääkintäkertojen lukumäärä kohtauksittain

Lääkintäkerrat	Kohtaukset	%
1	72	58,5
2	35	28,5
3	11	8,9
4	5	4,1
yhteensä	123	100

Taulukko 3 Lääkintäkerrat kohtausta kohden.

3.3 Jatkolääkinnän tarve

Ensimmäisellä lääikintäkerralla annettuja kipulääkkeitä verrattiin keskenään jatkolääkinnän tarpeen suhteen. Chi-square –testin tulos osoitti, ettei Käypä hoito –suosituksen mukaisella kipulääkityksellä (triptaani, tulehduskipulääke tai parasetamoli) ollut vaikutusta jatkolääkinnän tarpeeseen ensiavussa (taulukko 4). Färkkilän tipan saaneilla hoito loppui ensimmäiseen lääkkeeseen useammin (69,4 %) mutta tulos ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Jatkolääkinnän tarpeessa ei ryhmien välillä todettu eroa, ja jatkolääkinnän tarve (43 %) osoittaa, ettei migreenipotilaan kipua pystytty lievittämään tehokkaasti.

Ensimmäisen lääkkeen vaikutus jatkolääkinnän tarpeeseen

Ensimmäinen lääke	Hoito loppui		Hoito jatkui		Yhteensä	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Färkkilän tippa	25	69,4	11	30,6	36	100,0
odotusarvo	20,5		15,5			
NSAID, parasetamoli, triptaani	32	50,0	32	50,0	64	100,0
odotusarvo	36,5		27,5			
yhteensä	57		43		100	
Pearson Chi-square p = 0.059						

Taulukko 4. Ensimmäisen lääkkeen vaikutus jatkolääkinnän tarpeeseen.

4 POHDINTA

Keräsimme kaikki migreenin vuoksi ensiavussa tapahtuneet käynnit kahden vuoden ajalta retrospektiivisesti. Koska keruu-aika oli pitkä, saimme luotettavan arvion ensiapuun migreenin vuoksi hakeutuneiden määrästä. Potilaille asetetut migreenidiagnoosit varmistettiin sairauskertomusmerkintöjen perusteella, joten mukaan tutkimukseen päätyivät vain varmat migreenikohtaukset. Sen sijaan on mahdollista, että poissulkujoukkoon päätyi myös migreenitapauksia.

Puutteellisten sairauskertomusmerkintöjen vuoksi jouduimme poissulkemaan tutkimuksesta 29 % alkuperäisistä tapauksista. Poissuljetut tapaukset pienensivät aineistoa ja lääkehoitojen alaryhmät kutistuivat pieniksi. Erityisesti lääkintäkertojen määrän lisääntyessä eri lääkeryhmät olivat pienikokoisia.

Keskeisimmät tiedot, kuten kokonaishoitoaika ensiavussa, ensiavussa annostellut lääkkeet sekä niiden antotapa ja annokset, kerättiin sairauskertomusjärjestelmästä, joten näitä tietoja voidaan pitää luotettavina. Kohtauksen kokonaiskestosta ei kuitenkaan saatu luotettavaa ja kattavaa tietoa. Esitiedot olivat tältä osin puutteellisesti kirjattu sairauskertomukseen. Lääkevästeiden arviointia heikentää lyhyet annosteluvälit (20 minuuttia) eri lääkintäkertojen välillä. Myöskään systemaattista lääkevästeen arviointia VAS-asteikolla mitattuna ei ollut käytettävissä. Lisäksi oletimme kotiutuvien potilaiden saaneen lääkevästeen, vaikkei kotiutumisvaiheen kivun VAS-arvoa ollut kaikista kohtauksista käytössä.

Tutkimuksemme oli retrospektiivinen seurantatutkimus, minkä vuoksi kotiutumisen jälkeen potilaiden vointia ei seurattu. Kortikosteroidihoidon tehoa migreenikivun uusiutumisen estossa ei voitu aineistomme perusteella siis arvioida. Kukaan hoidetuista ei kuitenkaan palannut kotiutumisen jälkeen ensiapuun, joten oletettavasti vaste oli saatu.

Käypä hoito -suosituksen [9] mukaan migreenikohtauksen hoitoon käytetään tulehduskipulääkkeitä, parasetamolia tai triptaania kivun vaikeusasteen mukaan. Vaikean tai invalidisoivan migreenikivun hoitoon suositellaan triptaania. Hoitosuositus toteutui aineistossamme tulehduskipulääkkeiden ja parasetamolien osalta. Ne olivat käytetyimmät lääkkeet ensimmäisellä lääkintäkerralla joko suun kautta tai parenteraalisesti annosteltuna. Toinen lääkintäkerta toteutui useimmiten

tulehduskipulääkkeellä. Vasta kolmannella lääkintäkerralla näyttäytyi triptaanien käyttö. Kolmannen lääkintäkerran alkaessa kohtausta oli hoidettu ensiavussa keskimäärin 668 minuuttia. Tässä vaiheessa otettu triptaani on tehoton.

Pitkittyneen migreenikohtauksen hoitoon ei ole suositusta. Käytännössä pitkittyneen migreenikohtauksen laukaisemiseen voidaan käyttää Färkkilän tippaa tai vaikeimmissa tapauksissa haloperidolia. Tutkimuksessamme Färkkilän tippaa käytettiin eniten ensimmäisen ja neljännen lääkintäkerran lääkkeenä. Haloperidolia käytettiin eniten kolmannella lääkintäkerralla.

Tässä tutkimuksessa triptaanien vähäistä käyttöä selittää niiden runsas käyttö kotilääkityksenä. Tavallisesti kaikki migreenipotilaat ovat lääkinneet itseään kotona ennen hakeutumista ensiapupoliklinikalle. Triptaanien käyttöä rajoittaa niiden maksimiannos (2 annostelukertaa vuorokaudessa). Lisäksi triptaanit ovat osoittautuneet tehottomaksi yli 4 tuntia kestäneessä migreenisäryssä [20]. Näistä syistä johtuen triptaanien käyttö näyttäytynee tutkimuksessamme vähäisenä.

Hoitosuositus ei ohjaa opiaattien käyttöön migreenin hoidossa [9]. Opiaattien tehosta migreenin hoidossa on vähän tutkimuksia [40, 41, 42, 43]. Aineistossamme opiaattia oli kuitenkin annosteltu 14 %:ssa 194 lääkintäkerrasta. Tulosten perusteella opiaattien käyttö pidensi potilaan hoitoaikaa ensiavussa verrattuna hoitoaikojen keskiarvoon. Sen lisäksi, että opiaattien vaste on migreenin hoidossa todettu olevan NSAID:n tasoa [44, 45], voidaan se tämän seurannan perusteella katsoa NSAID-lääkintää tehottomammaksi hoitoajan perusteella. Syyt opiaattien käyttöön ensiavussa liittyvät huonoon hoitovasteeseen ja toiveeseen lyhyemmästä hoitoajasta, joka ei näyttäydy tutkimuksessamme.

Haloperidolia käytettiin seuranta-ajanjaksolla aineistossamme enemmän kuin triptaaneja. Haloperidolilla hoidettujen kohtauksien hoitoaika oli aineistomme lyhyin. Haloperidolin laajaa käyttöä rajoittaa siihen liitetty haittavaikutukset, joita ovat muun muassa sydämen tykyttely, kiihtyneisyys ja ahdistuneisuus [25]. Tästä johtuen potilaiden myöntävyys tätä lääkintää kohtaan on osoittautunut kielteiseksi.

Färkkilän tipalla hoidettujen kohtausten hoitoaika ensiavussa oli aineistomme pisin. Asetelmaan liittyi kuitenkin merkittävä harha, koska Färkkilän tippa annostellaan pitkänä 6–12 tunnin

infuusiona. Färkkilän tipan tehoa ei siis voida arvioida hoitoajalla. Färkkilän tipassa hitaasti annosteltava indometasiini tai kortisoni ei myöskään vaikuttanut jatkolääkinnän tarpeeseen verrattuna muihin käytettyihin kipulääkkeisiin. Färkkilän tipan sisältämä kortisoni mahdollisesti vähentää migreenikohtauksen uusiutumista ensiavusta kotiutumisen jälkeen. Tästä ei saatu kuitenkaan tietoa tässä tutkimuksessa.

Indometasiini on valittu kombinaatiohoitoon sen vaikuttaessa suotuisasti muun muassa hemicrania continuaan. Jos potilaalla on selkeä migreeni, voi indometasiinin korvata muulla tulehduskipulääkkeellä, joka lyhentää annostelu-aikaa. Suonensisäisen kortisonin voi harkita annosteltavaksi suun kautta, joka saattaa vähentää kohtauksen uusiutumista [29]. Nykyisen pitkää hoito-aikaa vaativan indometasiinin korvaaminen muulla, nopeammin annosteltavalla NSAID-valmisteella, voisi lyhentää hoito-aikaa ensiavussa.

Migreenikohtauksen hoito-aika oli aineistossamme keskimäärin 577 minuuttia eli 9 tuntia 37 minuuttia (25–2320 minuuttia). Migreenipotilas vaatii siis huomattavasti päivystysvastaanoton resursseja. Ensiavun lääkevalinnoilla voidaan selvityksemme mukaan vaikuttaa hoito-aikoihin. Triptaani, NSAID tai haloperidoli ensimmäisenä lääkkeenä lyhensi potilaan hoito-aikaa ensiavussa. Haloperidolin epämiellyttävien haittavaikutusten vuoksi sitä ei voida kuitenkaan pitää ensisijaisena lääkkeenä kaikille potilaille. Tutkimuksen perusteella ensiapuun hakeutuvalle migreenipotilaalle kannattaa tarjota mahdollisimman nopeasti triptaani eri annosteluvaihtoehdot huomioiden, jos kivun alusta on alle neljä tuntia tai potilas on ottanut triptaania vasta yhden annoksen. Pahoinvoivalle tai oksentelevalle potilaalle triptaani voidaan annostella ihonalaisesti. Vaihtoehtona ovat tulehduskipulääkkeet suun kautta tai parenteraalisesti annosteltuna. Tulehduskipulääkkeen yhdistäminen triptaaniin parantaa tehoa verrattuna kumpaankin lääkkeeseen yksinään [22].

Jokaiselle potilaalle tulee kotiutusvaiheessa ohjata migreenikohtauksen varhainen lääkintä riittävällä annoksella ja potilaalle miellyttävimmällä annostelureitillä kotiin käytettäväksi [9]. Toistuvasti pitkittyneistä, ensiapuhoitoa vaativista migreenikohtauksista kärsivä potilas tulisi ohjata jatkohoitoon päänsäryn hoitoon perehtyneelle yleis- tai työterveyslääkärille tai neurologille.

LÄHTEET

- [1] Buse D.C, Loder E.W, Gorman J.A. Sex Differences in the Prevalence, Symptoms, and Associated Features of Migraine, Probable Migraine and Other Severe Headache: Results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Headache* 2013 sep 53(8):1278-99.
- [2] Stewart W.F, Lipton R.B, Celentano D.D, Reed M.L. Prevalence of migraine headache in United States. Relation to age, income, race, and other sociodemographic factors. *JAMA* 1992;267(1):64-9.
- [3] Rasmussen B.K, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population—a prevalence study. *Journal of Clinical Epidemiology* 1991;44(11):1147-57.
- [4] Grande RB, Aaseth K, Gulbrandsen P, Lundqvist C, Russell M.B Prevalence of primary chronic headache in a population-based sample of 30- to 44-year-old persons. The Akershus study of chronic headache. *Neuroepidemiology*. 2008;30(2):76–83.
- [5] Stewart W.F, Lipton R.B, Celentano D.D, Reed M.L. Prevalence of migraine headache in the United States. Relation to age, income, race, and other sociodemographic factors. *JAMA* 1992;267(1):64-9.
- [6] Scher A.I, Stewart W.F, Ricci J.A, Lipton R.B. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain*. 2003;106:81-89.
- [7] Somerville B.W. The role of estradiol withdrawal in the etiology of menstrual migraine. *Neurology* 1972;(4):355–65.
- [8] MacGregor E.A. Estrogen replacement and migraine. *Maturitas* 2009;63:51-55.
- [9] Käypä hoito –suositus: Migreeni. *Duodecim*.
- [10] Sumelahti M-L. Nainen, hormonit ja migreeni. *Duodecim* 2013;129(4):345-50.

- [11] Johnson J.L, Hutchinson M.R, Williams D.B, Rolan P. Medication-overuse headache and opioid-induced hyperalgesia: A review of mechanisms, a neuroimmune hypothesis and a novel approach to treatment. *Cephalalgia* 2012;33(1):52-64.
- [12] The International Classification of Headache Disorders. *Cephalalgia* 2004;24:suppl 1.
- [13] Holle D, Obermann M. The role of neuroimaging in the diagnosis of headache disorders. *Ther Adv Neurol Disord* 2013;6(6):369-374.
- [14] Sumelahti M-L, Huhtala H, Maunu P. Naisilla ja miehillä erilainen migreeniprofiili. *Suomen lääkirilehti* 2008;63(39):3173-7.
- [15] Diener H.C, Jansen J.P, Reches A, Pascual J, Pitei D, Steiner T.J. Efficacy, tolerability and safety of oral eletriptan and ergotamine plus caffeine (Cafergot) in the acute treatment of migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled comparison. *European Neurology* 2002;47(2):99-107.
- [16] *Farmakologia ja toksikologia* (2007). Kustannus Medicina Oy.
- [17] Kelley N.E, Tepper D.E. Rescue therapy for acute migraine, part 1: triptans, dihydroergotamine, and magnesium. *Headache* 2012;52(1):114-28.
- [18] Géraud G, Keywood C, Senard J.M. Migraine headache recurrence: relationship to clinical, pharmacological, and pharmacokinetic properties of triptans. *Headache* 2003;43(4):376-88.
- [19] Jakubowski M, Levy D, Goor-Aryeh I, Collins B, Bajwa Z, Burstein R. Terminating migraine with allodynia and ongoing central sensitization using parenteral administration of COX1/COX2 inhibitors. *Headache* 2005;45(7):850-61.

- [20] Goadsby P.J, Zanchin G, Geraud G, de Klippel N, Diaz-Insa S, Gobel H, Cunha L, Ivanoff N, Falques M, Fortea J. Early vs. non-early intervention in acute migraine—‘Act when Mild (AwM)’. A double-blind, placebo-controlled trial of almotriptan. *Cephalalgia* 2008;28:383-91.
- [21] Kelley N.E, Tepper D.E. Rescue Therapy for Acute Migraine, Part 3: Opioids, NSAIDs, Steroids, and Post-Discharge Medications. *Headache* 2012;52:467-82.
- [22] Landy S, DeRossett S.E, Rapoport A ym. Two double-blind, multicenter, randomized, placebo-controlled, single-dose studies of sumatriptan/naproxen sodium in the acute treatment of migraine: function, productivity, and satisfaction outcomes. *MedGenMed* 2007;9:53.
- [23] Kallela M. Akuutti päänsärky. *Suomen lääkäri* 2008;63(39):3179-83.
- [24] Sumamo Acute Migraine Treatment in Emergency Settings [Internet].
- [25] Kelley N.E, Tepper D.E. Rescue therapy for acute migraine, part 2: neuroleptics, antihistamines, and others. *Headache* 2012;52(3):467-82.
- [26] Moskowitz, M.A; Nozaki, K; Kraig, R.P. Neocortical spreading depression provokes the expression of C-fos protein- like immunoreactivity within the trigeminal nucleus caudalis viatrigeminovascular mechanisms. *J Neurosci*. 1993;13(3):1167-1177.
- [27] Kim, G.M; Jin, K.S; Chung, C.S. Differential effects of corticosteroids on the expression of cyclooxygenase-2, tumour necrosis factor-alpha and matrix metalloproteinase-9 in an animal model of migraine. *Cephalalgia*. 2008;28:1179-1187.
- [28] Donaldson D, Sundermann R, Jackson R, Bastani A. Intravenous dexamethasone vs placebo as adjunctive therapy to reduce the recurrence rate of acute migraine headaches: a multicenter, double-blinded, placebo-controlled randomized clinical trial. *Am J Emerg Med*. 2008;26(2):124-30.

- [29] Rowe BH, Colman I, Edmonds ML, Blitz S, Walker A, Wiens S. Randomized Controlled Trial of Intravenous Dexamethasone to Prevent Relapse in Acute Migraine Headache. *Headache* 2008;48:333-340.
- [30] Innes GD, Macphail I, Dillon EC, Metcalfe C, Gao M. Dexamethasone prevents relapse after emergency department treatment of acute migraine: a randomized clinical trial. *CJEM* 1999;1(1):26-33.
- [31] Friedman BW, Greenwald P, Bania TC, Esses D, Hochberg M, Solorzano C et al. Randomized trial of IV dexamethasone for acute migraine in the emergency department. *Neurology* 2007;69:2038-44.
- [32] Fiesseler FW, Shih R, Szucs P, Silverman ME, Eskin B, Clement M. Steroids for Migraine Headaches: A Randomized Double-Blind, Two-Armed, Placebo-Controlled Trial. *The Journal of Emergency Medicine*. 2011;40(4):463-8.
- [33] Huang Y, Cai X, Song X, Tang H, Huang Y, Xie S et al. Steroids for preventing recurrence of acute severe migraine headaches: a meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2013;20(8):1184-90.
- [34] Singh A, Alter HJ, Zaia B. Does the addition of dexamethasone to standard therapy for acute migraine headache decrease the incidence of recurrent headache for patients treated in the emergency department? A meta-analysis and systematic review of the literature. *Academic Emergency Medicine* 2008;15(12):1223-33.
- [35] Colman I, Friedman BW, Brown MD, Innes GD, Grafstein E, Roberts TE et al. Parenteral dexamethasone for acute severe migraine headache: meta-analysis of randomised controlled trials for preventing recurrence. *BMJ* 2008;336:1359.
- [36] Nijjar S.S, Pink L, Gordon A.S. Examination of migraine management in emergency departments. *Pain Res Manag* 2011;16(3):183-6.

- [37] Colman I, Rothney A, Wright S.C, Zilkalns B, Rowe BH. Use of narcotic analgesics in the emergency department treatment of migraine headache. *Neurology* 2004;62(10):1695-700.
- [38] Friedman B.W, Solorzano C, Esses D, Xia S, Hochberg M, Dua N. et al. Treating headache recurrence after emergency department discharge: a randomized controlled trial of naproxen versus sumatriptan. *Ann Emerg Med* 2010;56(1):7-17.
- [39] Friedman B.W, Solorzano C, Norton J, Adewumni V, Campbell C.M, Esses D. et al. A randomized controlled trial of a comprehensive migraine intervention prior to discharge from an emergency department. *Acad Emerg Med*. 2012;19(10):1151-7.
- [40] Hakkarainen H, Gustafsson B, Stockman O. A comparative trail of ergotamine tartrate, acetyl salicylic acid and a dextropropoxyphene compound in acute migraine attacks. *Headache* 1978;18:35-9.
- [41] Tfelt-Hansen P, Lipton RB. Miscellaneous drugs. Kirjassa: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, toim. *The Headaches*. New York: Raven 1993:353.
- [42] Gallagher RM. Emergency treatment of intractable migraine. *Headache* 1986;26:74-5.
- [43] Nicolodi M. Differential sensitivity to morphine challenge in migraine sufferers and headache-exempt subjects. *Cephalalgia* 1996;16:297-304.
- [44] Engindeniz Z, Demircan C, Karli N ym. Intramuscular tramadol vs. diclofenac sodium for the treatment of acute migraine attacks in emergency department: a prospective, randomised, double-blind study. *J Headache Pain* 2005;6:143-8.
- [45] Wasay M, Zaki KS, Khan SU ym. Narcotic analgesics for acute migraine in the emergency room: are we meeting Headache Societies' guidelines? *J Headache Pain* 2006;7:413-5.